

**EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS* KATEGORI DOSIS BERLEBIH,
SUBDOSIS, DAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN *TUBERCULOSIS
MULTI DRUG RESISTANT* DI RAWAT INAP RSUD DR.MOEWARDI
TAHUN 2017**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

LINDA ASTIKASARI MUSTHOFA

K 100 140 097

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

**EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS* KATEGORI DOSIS BERLEBIH,
SUBDOSIS, DAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN *TUBERCULOSIS*
MULTI DRUG RESISTANT DI RAWAT INAP RSUD DR.MOEWARDI TAHUN
2017**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

LINDA ASTIKASARI MUSTHOFA

K 140 010 097

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Ambar Yunita Nugraheni, M.Sc., Apt

NIK.671

HALAMAN PENGESAHAN

**EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS* KATEGORI DOSIS BERLEBIH,
SUBDOSIS, DAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN *TUBERCULOSIS
MULTI DRUG RESISTANT* DI RAWAT INAP RSUD DR.MOEWARDI
TAHUN 2017**

OLEH

LINDA ASTIKASARI MUSTHOFA

K 140 010 097

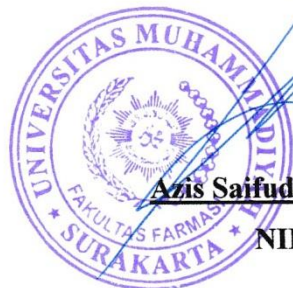
Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Jum'at, 29 Juni 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan Penguji:

1. Erindyah Retno Wikantyasning, M.Si., Ph.D., Apt
(Ketua Dewan Penguji)
2. Zakky Cholisoh, M.Clin.Pharm, Ph.D., Apt
(Anggota I Dewan Penguji)
3. Ambar Yunita Nugraheni, M.Sc., Apt
(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)
(.....)
(.....)

Dekan,



Azis Saifudin, Ph.D., Apt

NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 15 Mei 2018

Penulis



LINDA ASTIKASARI MUSTHOFA

K 140 010 097

EVALUASI *DRUG RELATED PROBLEMS* KATEGORI DOSIS BERLEBIH, SUBDOSIS, DAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN *TUBERCULOSIS MULTI DRUG RESISTANT* DI RAWAT INAP RSUD DR.MOEWARDI TAHUN 2017

Abstrak

TB MDR nasional memperkirakan bahwa 2,8% kasus TB baru dan 16% kasus TB telah diobati sebelumnya. TB MDR adalah penyakit TB yang disebabkan oleh *M.tuberculosis* resisten terhadap minimal dua OAT lini pertama, Isoniazid (H) dan Rifampisin (R). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui angka kejadian DRPs kategori dosis berlebih, subdosis, dan interaksi obat potensial pada pasien TB MDR di RSUD Dr.Moewardi tahun 2017. Jenis penelitian ini merupakan non eksperimental dengan pengambilan data secara retrospektif. Pengambilan data dengan teknik *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi pasien TB MDR rawat inap usia 15-65 tahun, data rekam medik lengkap berisi identitas pasien, karakteristik obat, dan data laboratorium. Data dianalisis secara deskriptif berdasarkan Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat 2013, www.medscape.com, www.drugs.com, Stockley *Drug Interaction* 2009. Jumlah pasien yang memenuhi inklusi 48 pasien dari 84 populasi. Hasil evaluasi DRPs kategori subdosis sebanyak 16 kasus (4,76%) dan kategori dosis berlebih sebanyak 33 kasus (9,82%). DRPs kategori interaksi obat potensial sebanyak 170 kasus, meliputi fase absorpsi 96 kejadian (56,47%), fase metabolisme 71 kejadian (41,76%), dan fase eliminasi 3 kejadian (1,76%). Tingkat keparahan interaksi diperoleh hasil 95 kejadian 55,88% kategori minor dan sebanyak 85 kejadian 44,11% kategori moderate.

Kata Kunci: TB MDR, DRPs, dosis berlebih, subdosis, interaksi obat.

Abstract

National MDR TB estimates that 2.8% of new TB cases and 16% of TB cases have been treated previously. MDR-TB is a tuberculosis disease caused by *M.tuberculosis* bacteria resistance to at least two first-line anti-tuberculosis drugs, Isoniazid (H) and Rifampicin (R). The purpose of this study is to determine the incidence rate of DRPs over dose category, subdosis, and potential drug interactions in patients with MDR TB in Dr.Moewardi Hospital in 2017. This research a non experimental with retrospective data retrieval method. The data were collected by purposive sampling technique based on the inclusion criteria of adult patients aged 15-65 years diagnosed with MDR TB inpatient, patients with complete medical record data of MDR TB patients containing patient's identity, drug characteristics, and laboratory data. Data were analyzed descriptively to the guidelines of the Integrated Management Guidance of Drug Resistant Tuberculosis Control 2013, www.medscape.com, www.drugs.com, Stockley *Drug Interaction* 2009. The number of MDR TB patients at Dr.Moewardi Hospital in 2017 that meets the inclusion of 48 patients from 84 populations. The result of evaluation of DRPs in subdose category were 16 cases (4,76%) and over dose category were 33 cases (9.82%). DRPs of potential drug interaction categories were 170 cases, which included absorption phase 96 incidence (56.47%), metabolic phase 71 incidence (41.76%), and 3 incidence (1.76%) elimination phase. Based on the severity of interaction, there were 95 cases 55.88% minor and 85 44,11% moderate.

Keywords: MDR TB, DRPs, overdoses, subdoses, drug interactions.

1. PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) pada tahun 2016 melaporkan bahwa Indonesia merupakan 1 dari 27 negara dengan kasus *Tuberculosis Multidrug Resistant* (TB-MDR) yang tinggi di seluruh dunia, dengan perkiraan 6.800 kasus baru setiap tahun. TB MDR nasional memperkirakan bahwa 2,8% kasus TB baru dan 16% kasus TB telah diobati sebelumnya. Tingkat keberhasilan pengobatan untuk kasus MDR/*Rifampicin Resistant Tuberculosis* yang terdaftar di Indonesia adalah 51%, dan tingkat keberhasilan pengobatan untuk kasus MDR/RR TB yang terdaftar di Indonesia adalah 40% (World Health Organization, 2016). Penerapan manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resistan obat untuk saat ini penanganannya lebih diutamakan pada kasus TB Resistan Rifampisin dan TB MDR (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) adalah kasus TB yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* resisten minimal terhadap rifampisin dan isoniazid secara bersamaan, dengan atau tanpa obat antituberkulosis (OAT) lini I yang lain (World Health Organization, 2010). Pada pasien TB MDR diperlukan banyak obat untuk terapinya, hal itu akan memperbesar kemungkinan terjadinya *Drug Related Problems* (DRPs) kategori dosis berlebih, subdosis dan interaksi obat sehingga peran farmasis sangat penting dalam keberhasilan penatalaksanaan, dan menjamin tercapainya efek terapi yang optimal, menyediakan informasi, melakukan monitoring efek samping obat, evaluasi terhadap penggunaan obat yang rasional (Handayani *et al.*, 2006). DRPs sering terjadi pada pasien rawat inap, hal ini dikarenakan DRPs beresiko menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien, meningkatkan angka rata-rata kematian, serta meningkatkan biaya yang dikeluarkan oleh pasien (Bezverhni *et al.*, 2012). Apabila terjadi pemberian dosis tidak sesuai dan interaksi obat hal tersebut dapat menyebabkan dampak yang merugikan yakni terjadinya efek samping dan tidak tercapainya efek terapeutik yang diinginkan.

Penelitian Kurnianingsih *et al.*, (2010) di RSUD Kardinah Tegal menunjukkan bahwa jenis DRPs yang paling banyak terjadi pada TB adalah interaksi obat (98,24%), DRPs yang lainnya berupa obat salah (52,94%), dosis kurang (29,41%) dan dosis berlebih (1,76%). Pada penelitian Masjedi *et al* (2008) dari 43 pasien yang menjalani pengobatan TB MDR 29 pasien (67,5%) sukses dalam pengobatan, 19 pasien (44,2%) sembuh dan menyelesaikan pengobatan, 14 pasien (32,5%) hasil pengobatannya lemah, 6 pasien (14%) gagal dalam pengobatan dan 8 pasien (18,6%) meninggal dunia.

Berdasarkan banyaknya kejadian DRPs pada TB dan banyaknya kejadian TB MDR yang sering dikaitkan dengan ketidakberhasilan dari penanganan terhadap pengobatannya di Indonesia maka penelitian ini sangat penting dilakukan untuk meminimalkan kejadian yang tidak diinginkan yakni dengan mengevaluasi *drug related problems* (DRPs) kategori dosis berlebih, subdosis dan

interaksi obat pasien TB MDR di rawat inap RSUD Dr.Moewardi 2017. RSUD Dr.Moewardi dipilih sebagai tempat penelitian dikarenakan RSUD Dr.Moewardi merupakan rumah sakit rujukan bagi pasien TB MDR sejak tahun 2010 untuk daerah Jawa Tengah (Kemenkes, 2011).

2. METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian non eksperimental yang dianalisis menggunakan metode deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Metode pengambilan sampel secara *purposive sampling* dengan kriteria yang telah ditentukan sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

- a. Pasien dewasa dengan usia 15-65 tahun yang terdiagnosa TB MDR rawat inap
- b. Pasien dengan data rekam medik lengkap pasien TB MDR yang berisi identitas pasien (nama, jenis kelamin, umur, berat badan), karakteristik obat (regimen OAT, dosis obat, rute, frekuensi), dan data laboratorium (Serum Creatinin, ALT (SGOT), AST (SGPT))

Kriteria eksklusi :

- a. Pasien TB MDR yang mengalami pindah atau mengalami rujukan di tengah pengobatan
- b. Pasien mengalami putus obat di tengah jalan dan meninggal dunia saat pengobatan

2.1 Alat dan Bahan

Alat penelitian yang digunakan untuk pencatatan data rekam medis pada penelitian yaitu lembar pengumpulan data, Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat 2013 untuk mengevaluasi dosis berlebih dan subdosis dan *Drug Interactions Checker* yaitu *Medscape Drug Interaction Checker* 2018 (www.medscape.com), www.drugs.com, dan *Stockley's Drug Interaction* 2009 untuk mengidentifikasi interaksi obat. Bahan penelitian yang digunakan yakni catatan rekam medis pasien.

2.2 Definisi Operasional

Batasan operasional penelitian ini yaitu subdosis, dosis berlebih, dan interaksi obat potensial yang di evaluasi adalah obat TB MDR yang meliputi Kanamycin (Km), Levofloxacin (Lfx), Etionamid (Eto), Cycloserine (Cs), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), Vitamin B6 (Pyridoxine).

2.3 Analisis Data

Karakteristik pasien berupa nomer rekam medik, inisial nama pasien, tanggal masuk dan keluar RS, usia, jenis kelamin, berat badan, diagnosa utama dan penyerta, keluhan, nama obat, dosis dan frekuensi, durasi penggunaan obat dan rute ditampilkan dalam bentuk tabel. Hasil pengumpulan data dianalisis secara deskriptif dengan menganalisis dosis dan interaksi obat berdasarkan tipe interaksi farmakokinetik serta tingkat keparahannya yaitu *minor*, *moderate*, *mayor*. Hasil analisis

disajikan dalam bentuk persentase dengan menghitung masing-masing angka kejadian DRPs kategori dosis berlebih, subdosis dan interaksi obat dengan rumus :

$$\text{Persentase dosis berlebih} = \frac{\text{jumlah kasus dosis berlebih}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\%$$

$$\text{Persentase dosis subdosis} = \frac{\text{jumlah kasus dosis subdosis}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\%$$

$$\text{Persentase interaksi obat} = \frac{\text{jumlah kasus interaksi obat}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\%$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Populasi pasien TB di RSUD Dr.Moewardi pada periode tahun 2017 sebanyak 471 pasien dan yang menderita TB MDR sebanyak 84 pasien. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 48 pasien, sebagian sampel tidak memenuhi kriteria inklusi karena data rekam medik pasien tidak tersedia secara lengkap (terapi penggunaan obat tidak lengkap atau tidak dilampirkan) dan pasien meninggal dalam masa pengobatan. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia pasien ditunjukkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien rawat inap TB MDR RSUD Dr.Moewardi tahun 2017 berdasarkan jenis kelamin dan usia

Usia (tahun)	Jenis Kelamin			Persentase % (n = 48)		
	Laki-laki	Perempuan	Jumlah Pasien	Laki-laki	Perempuan	Jumlah Pasien
12-16 tahun (remaja awal)	-	1	1	-	2,08%	2,08%
17-25 tahun (remaja akhir)	3	4	7	6,25%	8,33%	14,58%
26-35 tahun (dewasa awal)	8	4	12	16,67%	8,33%	25%
36-45 tahun (dewasa akhir)	6	2	8	12,5%	4,16%	16,67%
46-55 tahun (lansia awal)	10	3	13	20,83%	6,25%	27,08%
56-65 tahun (lansia akhir)	3	4	7	6,25%	8,33%	14,58%
Total	30	18	48	62,5%	37,5%	100%

Keterangan : Kriteria usia berdasarkan Departemen Kesehatan RI tahun 2009 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Berdasarkan Tabel 1 pasien TB MDR rawat inap RSUD Dr.Moewardi tahun 2017 lebih banyak terjadi pada pasien berjenis kelamin laki-laki yang berjumlah 30 pasien (62,5%) dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin perempuan yang berjumlah 18 pasien (37,5%), hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Untari and Asmini (2018) bahwa penderita TB MDR yang di rawat di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2016, lebih banyak terjadi pada pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu berjumlah 40 orang pasien (64,5 %) dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 22 orang pasien (35,5 %). Angka kejadian TB paru yang lebih tinggi pada laki-laki diduga karena laki-laki sebagian besar mempunyai kebiasaan merokok dan minum alkohol, selain itu faktor pekerjaan juga berpengaruh (Wongkar and Ongkowijaya, 2016).

Berdasarkan kelompok usia pada penelitian ini didapatkan bahwa paling banyak terjadi pada usia 46-55 tahun sebanyak 13 pasien (27,08%) (Tabel 1). Faktor individu yang dapat meningkatkan resiko penyakit TB yakni faktor jenis kelamin dan usia, kelompok paling rentan tertular TB yaitu pada kelompok usia dewasa muda yang merupakan kelompok usia produktif. Selain itu faktor

resiko lain disebabkan apabila seorang pasien TB paru pada saat bicara, batuk dan bersin dapat mengeluarkan percikan dahak yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* maka akan meningkatkan paparan kuman dan risiko penularan terhadap orang disekelilingnya dengan cara mengisap percikan dahak. Infeksi akan terjadi apabila seseorang yang rentan menghirup percik renik yang mengandung kuman TB melalui mulut atau hidung, saluran pernafasan atas, bronchus hingga mencapai alveoli (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Tuberkulosis merupakan penyakit yang memerlukan pengobatan jangka panjang, minimal 6 bulan. Waktu yang panjang ini menimbulkan berbagai permasalahan seperti tidak patuhnya pasien, timbulnya MDR (*Multi Drug Resistence*), hingga terjadinya kegagalan terapi tuberkulosis. Adanya penyakit penyerta dapat menghambat keberhasilan terapi tuberkulosis, hal ini juga bisa mengakibatkan turunnya kepatuhan pasien dalam minum obat karena adanya penyakit lain akan menambah jumlah obat yang dikonsumsi pula (Tricahyono and Mutmainah, 2014). Distribusi dari penyakit penyerta yang juga dialami oleh pasien TB MDR ditunjukkan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik pasien rawat inap TB MDR RSUD Dr.Moewardi tahun 2017 berdasarkan penyakit penyerta

No.	Penyakit Penyerta	Jumlah	Persentase (%)
1.	Diabetes Mellitus type II	10	30,30 %
2.	Anemia	4	12,12 %
3.	Hipokalemi	3	9,09 %
4.	Hiponatremi	3	9,09 %
5.	Hipothyroid	2	6,06 %
6.	Fraktur Tibia	1	3,03 %
7.	Hipotermia vulgaris	1	3,03 %
8.	Psikosomatik Akut	1	3,03 %
9.	Hemoptysis	1	3,03 %
10.	Nefropati	1	3,03 %
11.	Hepatitis B	1	3,03 %
12.	<i>Low Back Pain</i> (nyeri pinggang)	1	3,03 %
13.	Depresi Ringan	1	3,03 %
14.	<i>Abdominal Discomfort</i>	1	3,03 %
15.	<i>Mixed hearing loss</i> (Gangguan Pendengaran)	1	3,03 %
16.	<i>Myalgia</i> (nyeri otot)	1	3,03 %
	Jumlah Total	33	100 %

Dari data Tabel 2 menunjukkan bahwa penyakit penyerta yang paling banyak diderita oleh pasien TB MDR adalah Diabetes Mellitus sebanyak 10 pasien (30,30%). Pasien TB dengan penyakit penyerta DM menunjukkan bahwa DM merupakan faktor risiko untuk TB dan memiliki risiko tiga hingga empat kali lipat peningkatan TB (Garcia-Eorriaga and Pineda, 2014). Peningkatan risiko TB pada penderita DM diduga akibat dari gangguan sistem imun yang ada pada penderita DM, peningkatan daya lekat kuman *Mycobacterium tuberculosis* pada sel penderita DM, adanya komplikasi mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati, dan banyaknya intervensi medis pada pasien tersebut (Wulandari and Sugiri, 2013).

Penyakit penyerta lainnya yaitu anemia sebanyak 4 pasien (12,12%), pada penelitian Wongkar & Ongkowijaya (2016) menunjukkan bahwa anemia termasuk komplikasi umum dari TB paru dan prevalensi dilaporkan sekitar 16-76%. Anemia merupakan kelainan hematologi umum pada pasien TB dan perlu dilakukan pemantauan. Anemia terkait TB biasanya ringan dan sembuh dengan pengobatan anti TB. Selain itu, infeksi kronis termasuk TB dapat menyebabkan anemia penyakit kronik maupun anemia defisiensi besi. Anemia pada tuberkulosis dapat dikarenakan adanya gangguan pada proses eritropoiesis oleh mediator inflamasi, pemendekan masa hidup eritrosit, gangguan metabolisme besi, adanya malabsorpsi dan ketidakcukupan zat gizi dikarenakan rendahnya nafsu makan (Wongkar and Ongkowijaya, 2016).

Hipokalemia menandakan tingkat kalium dalam darah rendah ($<3,5$). Beberapa obat anti TB khususnya aminoglikosida menyebabkan pemborosan kalium dan magnesium di tubulus ginjal. Pada sebagian besar pasien dengan TB MDR dan hipokalemia, penyebab kelainan elektrolit cenderung multifaktorial, karena hipokalemia dapat terjadi tanpa tanda-tanda atau gejala klinis dan dapat membahayakan hidup, dianjurkan untuk memeriksa kadar kalium setiap 3-6 bulan dan jika pasien mengalami muntah atau diare yang parah (Suparyatmo *et al.*, 2014).

Pada pasien TB MDR yang mempunyai penyakit penyerta nefropati atau gagal ginjal dilakukan pemeriksaan ureum dan kreatinin. Bila gangguan ginjal berat pengobatan yang bersifat nefrotoksik seperti obat-obat injeksi dan kuinolon dihentikan sementara. Pengobatan dapat dimulai kembali sesuai dengan kondisi ginjal pasien, dilakukan dengan pengaturan dosis dan frekuensi pemberian (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Apabila pada pasien TB MDR diperkirakan bahwa gangguan fungsi hati atau hepatitis disebabkan oleh karena OAT, pemberian semua OAT (Pirazinamid, Etionamid, Etambutol, Levofloxacin) yang bersifat hepatotoksik harus dihentikan. Pirazinamid tidak boleh diberikan kepada pasien dengan penyakit hati kronik. Pemantauan kadar enzim hati secara ketat dianjurkan dan jika kadar enzim meningkat, OAT harus dihentikan. Enzim hati (SGOT, SGPT) dilakukan setiap 3 bulan atau bila timbul gejala *drug induced hepatitis* (DIH). Pengobatan untuk pasien TB MDR selama terjadinya hepatitis akut, kombinasi empat OAT yang bersifat tidak hepatotoksik merupakan pilihan yang paling aman (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Gambaran penggunaan obat TB MDR di RSUD Dr.Moewardi pada penanganan rawat inap dapat dilihat sebagai berikut (Tabel 3) :

Tabel 3. Karakteristik obat pasien rawat inap TB MDR RSUD Dr.Moewardi tahun 2017 berdasarkan jenis kelamin dan usia

No.	Golongan Obat / Kelas Terapi	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%) (N=48)
1.	Obat TB MDR			
	a. Aminoglikosida	Kanamycin	45	10,29%
		Capreomycin	3	0,66%
	b. Kuinolon	Levofloxacin	48	10,98%
	c. Antimikroba/Antituberkulosis	Ethambutol	48	10,98%
		Ethionamid	48	10,98%
		Pyrazinamid	48	10,98%
		Cycloserin	48	10,98%
	d. Vitamin	Vitamin B6 (Pyridoxine)	48	10,98%
2.	Analgetik	Paracetamol	8	1,83%
		Aspilet	1	0,22%
3.	Antidiabetes	Metformin	5	1,14%
		Glimepiride	1	0,22%
		Lantus	2	0,45%
		Insulin	1	0,22%
		Novorapid	1	0,22%
4.	Mukolitik	N-asetilsistein	4	0,91%
5.	Anti Fibrinolitik	Asam Traneksamat	3	0,68%
6.	Antipsikosis	Risperidone	3	0,68%
		Haloperidol	1	0,22%
7.	Antitukak	Ranitidine	4	0,91%
		Sucralfat	3	0,68%
		Omeprazole	2	0,45%
8.	Antiemetik	Metoclopramid	3	0,68%
		Ondansetron	2	0,45%
9.	Xanthine-Oksidase Inhibitor Antirematik / Antipirai (Gout)	Allopurinol	2	0,45%
10.	Antihiperlipid	Simvastatin	3	0,68%
11.	Antidepresan trisiklik (TCA)	Amitriptilin	1	0,22%
12.	Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)	Ketorolac	1	0,22%
13.	Obat untuk Penyakit Saluran Kemih & Prostat	Ketosteril	1	0,22%
14.	Antihistamin	Diphenhydramin	1	0,22%
		Cetirizine	1	0,22%
15.	Antikonvulsan	Clobazam	1	0,22%
		Natrium Phenytoin	1	0,22%
16.	Antidepresan	Sandepril	1	0,22%
		Fluoxetine	1	0,22%
		Maprotiline	1	0,22%
17.	Antibiotik Sefalosporin	Ceftriaxone	1	0,22%
18.	Obat ekspektoran (oral)	OBH	1	0,22%
19.	Diuretik hemat kalium	Spirolonakton	1	0,22%
20.	Vitamin & Mineral	Infus NaCl 0,9%	11	2,51%
		KSR (Potasium Klorida)	5	1,14%
		KCl	3	0,68%
		Vitamin C	3	0,68%
		Vitamin B kompleks	2	0,45%
		Vip Albumin	2	0,45%
		Mecobalamin (Vitamin B12)	1	0,22%
		EAS primmer infus	1	0,22%
		NaCl	1	0,22%
		Hp Pro	1	0,22%
21.	Suplemen	Curcuma	3	0,68%
		SNMC (Stronger Neo- Minophagen C)	1	0,22%
TOTAL			437	100%

Berdasarkan Tabel 3 regimen yang digunakan pasien TB MDR yaitu Kanamycin (10,98%), Levofloxacin (10,98%), Etambutol (10,98%), Etionamid (10,98%), Pirazinamid (10,98%), Sikloserin (10,98%), Pyridoxine (Vitamin B6) (10,98%), sesuai dengan pedoman tatalaksana Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat 2013. Pilihan paduan OAT MDR saat ini adalah paduan standar (*standardized treatment*), yang pada permulaan pengobatan akan diberikan kepada semua pasien TB RR/TB MDR. Sebagian besar dari *M.tuberculosis* yang resistan terhadap rifampisin (R) ternyata juga resistan terhadap isoniazid (H) sehingga tergolong TB MDR (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Paduan standar OAT MDR yang diberikan adalah Km-Lfx-Eto-Cs-Z-E-Vitamin B6 (Pyridoxine) / Lfx-Eto-Cs-Z-E-Vitamin B6 (Pyridoxine). Paduan standar ini diberikan pada pasien yang sudah terkonfirmasi TB RR/MDR secara laboratoris (Kemenkes, 2014). Pada penelitian ini diketahui terdapat 3 pasien (0,68%) yang telah resistan terhadap salah satu regimen OAT MDR golongan 2 (OAT suntikan) yakni kanamisin (Km), sehingga pasien pada kondisi khusus diberikan regimen alternatif paduan standar yaitu Cm-Lfx-Eto-Cs-Z-E-Vitamin B6 / Lfx-Eto-Cs-Z-E-Vitamin B6. Pemberian Pyridoxine (Vitamin B6) merupakan obat penunjang untuk pasien TB MDR yang mendapatkan pengobatan dengan OAT Cycloserin (Cs) dalam regimen terapinya dengan dosis 50 mg piridoksin untuk setiap 250 mg Cycloserin (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Piridoksin digunakan sebagai pengatasan efek samping dari pemberian Cycloserin yang menyebabkan gangguan neuropati perifer (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Mekanisme kerja obat melawan *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan berkurangnya Vitamin B6 (Pyridoxine), sehingga piridoksin menjadi toksik pada saraf. Neuropati terkait piridoksin terjadi dengan hilangnya getaran dan propiosepsi. Kepatuhan terhadap pemberian dosis piridoksin yang sesuai untuk menghindari komplikasi iatrogenik. Piridoksin hanya efektif bila diberikan sendiri dan bukan sebagai bagian dari terapi vitamin B kompleks dan harus dihentikan setelah terapi TB selesai (Mafukidzea *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini ditemukan 16 kasus subdosis dan 33 kasus dosis berlebih. Kasus subdosis dan dosis berlebih dapat dilihat pada Tabel 4. Dosis merupakan sejumlah obat yang memberikan efek terapeutik pada penderita, pemberian dosis obat kepada penderita dipengaruhi oleh faktor obat dan cara pemberian obat tersebut. Dosis untuk masing-masing obat berbeda berdasarkan berat badan pasien. Penggunaan OAT standar berdasarkan ketepatan dosis dapat dilihat dari kesesuaiannya dengan berat badan pasien dan kesesuaiannya dengan dosis standar terapi (Aminah S. *et al.*, 2014)

Tabel 4. Drug Related Problems kategori subdosis dan dosis berlebih pada pasien rawat inap TB MDR RSUD Dr.Moewardi tahun 2017

Ketepatan Dosis	Nama Obat	Berat Badan (kg)	Dosis Pemberian	Range Dosis berdasarkan Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat 2013	Jumlah (n=336)	Persentase (%)
Tepat Dosis	Kanamycin	33-50 kg	500 mg	500-750 mg	2	0,59%
			750 mg		21	6,25%
		51-70 kg	1000 mg	1000 mg	10	2,97%
	Capreomycin	>70 kg	1000 mg	1000 mg	1	0,29%
		33-50 kg	750 mg	500-750 mg	3	0,89%
		51-70 kg	-	1000 mg	-	-
	Levofloxacin	>70 kg	-	1000 mg	-	-
		33-50 kg	750 mg	750 mg	37	11,01%
		51-70 kg	750 mg	750 mg	9	2,67%
	Etionamid	>70 kg	750 mg	750-1000 mg	1	0,29%
		33-50 kg	500 mg	500 mg	26	7,73%
		51-70 kg	750 mg	750 mg	10	2,97%
	Cycloserin	>70 kg	750 mg	750-1000 mg	1	0,29%
		33-50 kg	500 mg	500 mg	26	7,73%
		51-70 kg	750 mg	750 mg	10	2,97%
	Pirazinamid	>70 kg	750 mg	750-1000 mg	1	0,29%
		33-50 kg	1000 mg	750-1500 mg	26	7,73%
			1200 mg		1	0,29%
			1250 mg		9	2,67%
		51-70 kg	1500 mg	1500-1750 mg	1	0,29%
			1750 mg		2	0,59%
	Etambutol	>70 kg	2000 mg	1750-2000 mg	1	0,29%
		33-50 kg	800 mg	800-1200 mg	25	7,44%
			1000 mg		1	0,29%
			1200 mg		9	2,67%
		51-70 kg	1200 mg	1200-1600 mg	9	2,67%
		>70 kg	-	1600-2000 mg	-	-
	Vitamin B6	33-50 kg	100 mg	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	26	7,73%
			150 mg		10	2,97%
		51-70 kg	150 mg	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	8	2,38%
		>70 kg	150 mg	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	1	0,29%
TOTAL					287	85,41%
Subdosis	Kanamycin	33-50 kg	-	500-750 mg	-	-
		51-70 kg	750 mg	1000 mg	1	0,29%
		>70 kg	-	1000 mg	-	-
	Levofloxacin	33-50 kg	-	750 mg	-	-
		51-70 kg	-	750 mg	-	-
		>70 kg	-	750-1000 mg	-	-
	Etionamid	33-50 kg	-	500 mg	-	-
		51-70 kg	500 mg	750 mg	1	0,29%
		>70 kg	-	750-1000 mg	-	-
	Cycloserin	33-50 kg	-	500 mg	-	-
		51-70 kg	500 mg	750 mg	1	0,29%
		>70 kg	-	750-1000 mg	-	-
	Pirazinamid	33-50 kg	-	750-1500 mg	-	-
		51-70 kg	1000 mg	1500-1750 mg	1	0,29%
			1200 mg		1	0,29%
			1250 mg		6	1,78%
		>70 kg	-	1750-2000 mg	-	-
	Etambutol	33-50 kg	-	800-1200 mg	-	-
		51-70 kg	800 mg	1200-1600 mg	1	0,29%
			1000 mg		1	0,29%
		>70 kg	1200 mg	1600-2000 mg	1	0,29%

Tabel 4. Drug Related Problems kategori subdosis dan dosis berlebih pada pasien rawat inap TB MDR RSUD Dr.Moewardi tahun 2017

Ketepatan Dosis	Nama Obat	Berat Badan (kg)	Dosis Pemberian	Range Dosis berdasarkan Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat 2013	Jumlah (n=336)	Persentase (%)
Dosis Berlebih	Vitamin B6	33-50 kg	-	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	-	-
		51-70 kg	100 mg	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	2	0,89%
		>70 kg	-	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	-	-
	TOTAL			Jumlah Pemberian Obat	16	4,76%
	Kanamycin	33-50 kg	1000 mg	500-750 mg	10	2,97%
		51-70 kg	-	1000 mg	-	-
		>70 kg	-	1000 mg	-	-
	Levofloxacin	33-50 kg	-	750 mg	-	-
		51-70 kg	1000 mg	750 mg	1	0,29%
		>70 kg	-	750-1000 mg	-	-
	Etionamid	33-50 kg	750 mg	500 mg	10	2,97%
		51-70 kg	-	750 mg	-	-
		>70 kg	-	750-1000 mg	-	-
	Cycloserin	33-50 kg	750 mg	500 mg	10	2,97%
		51-70 kg	-	750 mg	-	-
		>70 kg	-	750-1000 mg	-	-
	Pirazinamid	33-50 kg	-	750-1500 mg	-	-
		51-70 kg	-	1500-1750 mg	-	-
		>70 kg	-	1750-2000 mg	-	-
	Etambutol	33-50 kg	1250 mg	800-1200 mg	1	0,29%
		51-70 kg	-	1200-1600 mg	-	-
		>70 kg	-	1600-2000 mg	-	-
	Vitamin B6	33-50 kg	150 mg	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	1	0,29%
		51-70 kg	-	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	-	-
		>70 kg	-	50 mg tiap 250 mg Cycloserin	-	-
	TOTAL			Jumlah Pemberian Obat	33	9,82%

Pada Tabel 4 dapat diketahui bahwa kasus subdosis pada OAT TB MDR sebanyak 16 kasus (4,76%), subdosis atau dosis kurang adalah dosis yang terlalu kecil yakni kurang dari yang seharusnya diberikan pada pasien, atau frekuensi pemberiannya kurang dari frekuensi pemberian berdasarkan dosis standar. Kasus DRPs subdosis ini kemungkinan terjadi karena perhitungan dosis berdasarkan berat badan kurang diperhatikan. Apabila dosis yang diberikan lebih rendah dari dosis standar dapat menyebabkan tidak tercapainya efek terapi obat yang diinginkan sehingga tujuan pengobatan tidak efektif pada pasien. Dosis obat dibawah konsentrasi minimum sehingga dapat memperpanjang perawatan dan kesembuhan pasien akan lebih lama (Cahyani, 2014).

Kasus dosis berlebih pada OAT TB MDR terjadi sebanyak 33 kasus (9,82%), dosis berlebih merupakan pemberian dosis obat pada pasien yang lebih tinggi dari dosis standar (Pandiangnan *et al.*, 2017). Obat mencapai efek terapi yang diinginkan apabila berada dalam rentang terapi, apabila dosis yang diberikan kepada pasien berlebih atau melebihi kadar toksik minimum (KTM) maka dapat menimbulkan efek toksik (Cahyani, 2014). Menurut penelitian Susanto *et al.* (2013) terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dan lama injeksi kanamycin dengan penurunan pendengaran.

Penggunaan dosis injeksi kanamycin ≥ 750 mg meningkatkan resiko efek samping gangguan pendengaran dibanding dengan dosis < 750 mg. Penurunan fungsi pendengaran akan mempengaruhi kemampuan pasien dalam berkomunikasi, sehingga monitoring audiometri penting dilakukan untuk membantu mendeteksi terjadinya penurunan pendengaran serta mencegah gangguan pendengaran.

Pada kasus nefropati sedang dan berat (kadar kreatinin > 2.2 mg/dl), maka pemberian obat perlu dihentikan dan dilakukan perhitungan GFR. Jika GFR atau klirens kreatinin (ClCr) < 30 ml/menit atau pasien mendapat hemodialisa maka dilakukan penyesuaian dosis OAT. Pada penelitian ini terdapat 1 kasus pasien nefropati dengan berat badan 50 kg dan nilai serum kreatinin 3,7 mg/dL (ClCr 1,19 ml/menit) maka perlu penyesuaian dosis untuk Kanamisin 600-750 mg 2-3 kali seminggu, Levofloxacin 750-1000 mg 3 kali seminggu, Etionamid 250-500 mg dosis harian, Cycloserin 250 mg sekali sehari atau 500 mg 3 kali seminggu, Etambutol 750-1250 mg 3 kali seminggu, Pirazinamid 1250-1750 mg. Bila setelah penyesuaian dosis kadar kreatinin tetap tinggi (kadar kreatinin > 2.2 mg/dl) maka dihentikan pemberian kanamisin, pemberian kapreomisin mungkin membantu (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Ketepatan dosis sangat penting untuk terapi pengobatan TB, karena dengan dosis yang sesuai maka pengobatan yang didapatkan juga maksimal dan terapi pasien akan terjamin. Pemberian dosis yang rendah dan tinggi ini dapat disebabkan oleh tidak adanya pengecekan secara rutin berat badan pasien sehingga pemberian dosis yang tinggi dari OAT secara umum dapat menimbulkan efek samping sekitar 5-20% berupa efek minor (mual, muntah, nyeri perut, arthritis, neuropati perifer, sakit kepala, pruritus kulit, dan perubahan perilaku) dan 2% dari kasus, 8% dari klinik khusus menimbulkan efek mayor seperti vertigo, psikosis, dan hepatotoksisitas (Rahmawati and Mutmainah, 2017).

Pada penelitian ini, semua pasien (48 pasien) TB MDR berpotensi mengalami interaksi obat antara obat TB MDR dengan obat lain berjumlah 170 kejadian dapat dilihat pada Tabel 5. Tabel 5 menjabarkan hasil interaksi obat dengan tingkat keparahan yang paling sering adalah tingkat keparahan minor sebanyak 95 kasus (55,88%), tingkat keparahan minor paling banyak adalah levofloxacin dan vitamin B6 sebanyak 48 kejadian (28,23%). Manajemen untuk meminimalkan resiko tingkat keparahan minor yakni mempertimbangkan obat alternatif, mengambil langkah untuk menghindari risiko interaksi dan lakukan rencana pemantauan (<https://www.drugs.com/>, 2018). Kebanyakan golongan kuinolon tidak boleh digunakan secara bersama dengan ferrous fumarate, glukonat, sulfat dan senyawa besi lainnya karena kuinolon diserap dengan cepat. Manajemen untuk menghindari hal tersebut maka levofloxacin diberikan dua jam sebelum vitamin B6, penggunaan secara bersamaan sebaiknya dihindari (Baxter, 2009).

Tabel 5. Distribusi interaksi obat TB MDR berdasarkan tingkat keparahan pada pasien rawat inap TB MDR di RSUD Dr.Moewardi Tahun 2017

Tingkat Keparahan	OAT	Obat lain	Jumlah Kejadian (n=170)	Persentase (%)
Minor	Levofloxacin	Vitamin B6 (Pyridoxine) ²	48	28,23%
	Kanamycin	Vitamin B6 (Pyridoxine) ²	45	26,47%
		Ketorolac ²	1	0,58%
	Pyrazinamid	Allopurinol ¹	1	0,58%
	TOTAL		95	55,88%
Moderate	Ethambutol	Ethionamide ¹	48	28,23%
		Simvastatin ¹	3	1,76%
		Simvastatin ¹	3	1,76%
	Ethionamide	Metformin ¹	4	2,35%
		Sucralfate ¹	3	1,76%
		Risperidone ¹	2	1,17%
	Levofloxacin	Ondansetron ¹	2	1,17%
		Aspilet (Aspirin) ¹	1	0,58%
		Amitriptiline ¹	1	0,58%
		Fluoxetine ¹	1	0,58%
		Maprotiline ¹	1	0,58%
		Injeksi Lantus (insulin glargine) ¹	1	0,58%
	Kanamycin	Omeprazole ¹	2	1,17%
		Aspilet (Aspirin) ¹	1	0,58%
		Ceftriaxone ¹	1	0,58%
	Vitamin B6	Natrium Phenytoin ¹	1	0,58%
	TOTAL		75	44,11%

Referensi :

1 : <https://www.drugs.com/>

2 : <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Tingkat keparahan moderate sebanyak 75 kasus (44,11%), tingkat keparahan interaksi moderate paling banyak adalah ethambutol dan etionamide sebanyak 48 kasus (28,23%). Manajemen yang dapat dilakukan yaitu pasien harus dimonitor secara ketat untuk gejala neuropati seperti rasa terbakar, kesemutan, nyeri, atau mati rasa di tangan dan kaki. Pada neuropati perifer, sebaiknya dilakukan pengurangan dosis atau penghentian segera ethambutol dan etionamide. Dosis sebaiknya tidak melampaui dosis yang telah dianjurkan dengan tujuan untuk membatasi kerusakan lebih lanjut (<https://www.drugs.com/,2018>). Tingkat keparahan moderate pada interaksi levofloxacin dengan sucralfate, pemberian sucralfat 2 jam setelah pemberian dosis tunggal levofloxacin oral menghasilkan efek yang dapat diabaikan pada tingkat dan tingkat penyerapan levofloxacin. Karena sucralfate biasanya diberikan empat kali sehari, sulit untuk sepenuhnya menghindari interaksi farmakokinetik dengan fluoroquinolone yang harus diberikan beberapa kali sehari. Namun, karena levofloxacin diberikan sekali sehari, interaksi obat ini lebih mudah dikelola (Lee *et al.*, 1997).

Tabel 6. Distribusi interaksi obat TB MDR berdasarkan farmakokinetik pada pasien rawat inap TB MDR di RSUD Dr.Moewardi Tahun 2017

Farmakokinetik	OAT	Obat lain	Jumlah Kejadian (n=170)	Persentase (%)
Absorpsi	Levofloxacin	Vitamin B6 (Pyridoxine)	48	28,23%
		Sucralfate	3	1,76%
	Kanamycin	Vitamin B6 (Pyridoxine)	45	26,47%
		TOTAL	96	56,47%
Metabolisme	Ethambutol	Ethionamide	48	28,23%
		Simvastatin	3	1,76%
	Levofloxacin	Metformin	4	2,35%
		Risperidone	2	1,17%
		Ondansetron	2	1,17%
		Aspilet (Aspirin)	1	0,58%
		Amitriptiline	1	0,58%
		Fluoxetine	1	0,58%
		Maprotiline	1	0,58%
		Injeksi Lantus (insulin glargine)	1	0,58%
		Ethionamide	3	1,76%
		Kanamycin	2	1,17%
		Pyrazinamid	1	0,58%
		Vitamin B6 (Pyridoxine)	1	0,58%
		TOTAL	71	41,76%
	Kanamycin	Aspilet	1	0,58
		Ketorolac	1	0,58
		Ceftriaxone	1	0,58
		TOTAL	3	1,76

Interaksi farmakokinetik pada fase absorpsi yang paling banyak adalah levofloxacin dengan vitamin B6 dengan jumlah kejadian 48 kasus (28,23%) (Tabel 7). Levofloxacin obat golongan florokuinolon yang berinteraksi dengan vitamin B6 sehingga levofloxacin akan menurunkan tingkat atau efek pyridoxine dengan mengubah flora usus. Golongan Kuinolon merupakan penghambat enzim yang poten, banyak kuinolon menghambat CYP1A2 (Baxter, 2009). Interaksi paling banyak kedua pada fase absorpsi yakni antara kanamycin dengan vitamin B6 jumlah kejadian 45 kasus (26,47%). Kanamycin obat golongan aminoglikosida yang berinteraksi dengan vitamin B6 sehingga kanamycin akan menurunkan tingkat atau efek pyridoxine dengan mengubah flora usus (<https://www.medscape.com/pharmacists,2018>). Manajemen untuk interaksi antara levofloxacin dengan sucralfate sebaiknya sucralfate diberikan 2 jam setelah pemberian dosis levofloxacin, sucralfat gagal secara signifikan mempengaruhi bioavailabilitas levofloxacin. Dengan demikian, untuk mencegah interaksi obat-obat, dosis sucralfate harus diberikan setidaknya 2 jam setelah pemberian dosis tunggal harian levofloxacin (Lee *et al.*, 1997).

Interaksi farmakokinetik pada fase metabolisme yang paling banyak terjadi interaksi antara ethambutol dengan ethionamide dengan jumlah kejadian 48 kasus (28,23%) (Tabel 6) dapat menyebabkan resiko peningkatan neuropati perifer selama penggunaan dua atau lebih agen yang terkait dengan efek buruk tersebut. Faktor resiko dapat terjadi pada pasien diabetes dan pasien yang

berumur lebih dari 60 tahun, dalam beberapa kasus neuropati perifer dapat berkembang atau menjadi irreversible meskipun sudah berhenti obat-obatan (<https://www.drugs.com/>,2018). Pemberian dua antibakteri kurang efektif karena efek dari obat bakterisida yang secara aktif membutuhkan pembelahan sel agar efektif, dapat dikurangi oleh obat bakteriostatik (Baxter, 2009). Intearksi antara levofloxacin dengan injeksi lantus (insulin glargine) memiliki sedikit efek pada sekresi insulin (Saraya *et al.*, 2004).

Interaksi farmakokinetik pada fase eliminasi terjadi interaksi antara kanamycin dengan ketorolac dengan jumlah kejadian 1 kasus (0,58%) yang menyebabkan ketorolac meningkatkan kadar kanamisin dengan mengurangi klirens ginjal. Interaksi farmakokinetik pada fase eliminasi selanjutnya yaitu kanamycin dengan aspirin dengan jumlah kejadian 1 kasus (0,58%) menyebabkan aspirin meningkatkan kadar kanamisin dengan mengurangi klirens ginjal (<https://www.medscape.com/pharmacists>,2018). Ketorolac merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS). Efek nefrotoksik aminoglikosida dapat diperkuat oleh OAINS, terutama jika pemberian terakhir dalam dosis tinggi untuk periode yang lama maka manajemen penggunaan OAINS sebaiknya dihentikan sebelum memulai terapi aminoglikosida secara intravena. Jika administrasi bersamaan diperlukan, status hidrasi serta fungsi ginjal dan vestibular harus dimonitor secara ketat (<https://www.drugs.com/>,2018). Pada penggunaan obat golongan OAINS dengan kuinolon secara bersamaan jarang terjadi kejang sehingga pada sebagian besar pasien seharusnya tidak ada masalah. Namun akan beresiko lebih besar apabila diberikan kepada pasien yang rentan terhadap kejang, sehingga hindari penggunaan secara bersamaan dan lakukan monitoring secara ketat (Baxter, 2009).

Interaksi farmakokinetik pada fase eliminasi terjadi interaksi antara kanamycin dengan ceftriaxone dengan jumlah kejadian 1 kasus (0,58%), pemberian secara bersamaan antara aminoglikosida dan beberapa cephalosporin (cefaloridine, cefamandole, cefazolin, cefotaxime, cefoxitin, ceftazidime, cefuroxime, cephalothin, ceftriaxone) dapat meningkatkan risiko nefrotoksisitas. Risiko terbesar dapat terjadi pada orang tua atau pasien yang mempunyai riwayat penyakit gangguan ginjal apabila diberikan dosis besar pada penggunaan jangka lama. Manajemen untuk menghindari terjadinya interaksi antara kanamycin dan ceftriaxone yaitu penggunaan dosis efektif pada peresepan kombinasi aminoglikosida dan cephalosporin dengan dosis yang paling rendah serta monitoring fungsi ginjal secara ketat (<https://www.drugs.com/>,2018). Pemantauan fungsi ginjal pada pasien yang menggunakan aminoglikosida dan obat nefrotoksik lainnya perlu dilakukan (Baxter, 2009).

4. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Hasil evaluasi *drug related problems* pada pasien TB MDR di RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 diperoleh DRPs kategori subdosis sebanyak 16 kasus pasien (4,76%) dan kategori dosis berlebih sebanyak 33 kasus pasien (9,82%). DRPs kategori interaksi obat potensial sebanyak 48 pasien dengan jumlah kejadian 170 kasus interaksi obat, yang meliputi fase absorpsi 56,57%, fase metabolisme 41,76%, dan fase eliminasi 1,76%. Berdasarkan tingkat keparahan interaksi diperoleh hasil sebanyak 95 kejadian (55,88%) kategori *minor* dan sebanyak 75 kejadian (44,11%) kategori *moderate*.

4.2 Saran

Mengingat di dalam pelaksanaan penelitian ini masih banyak kekurangan yang perlu diperbaiki, maka perlu dilakukan penelitian DRPs kategori obat salah, dosis berlebih, subdosis dan interaksi obat yang bersifat aktual dengan menggunakan metode prospektif untuk mengetahui akibat DRPs yang sebenarnya terjadi. Selain itu, bagian rekam medik perlu memerhatikan pencatatan data rekam medik lebih lengkap terutama pada bagian besaran dosis, frekuensi, lama penggunaan pemberian terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aminah S., Suharsono and Sutrisna E., 2014, Evaluasi Penggunaan Obat Antituberkulosis Pada Pasien Tuberculosis Multi Drug Resistant Di Rumah Sakit X Periode Januari-Juni 2013, *Naskah Publikasi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Baxter K., 2009, Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2010, Pharmaceutical Press, USA.
- Bezverhni Z., Chapichadze Z. and Cavaco A., 2012, Pharmaceutical Care : Policies and Practices for a Safer More Responsible and Cost-effective Health System, EDQM Council of Europe, France.
- Burden G., Treatment E.O.N.M. and Outcomes T., 2016, Tuberculosis (MDR-TB), Journal Tuberculosis (MDR-TB), 2015–2016.
- Cahyani I.W.N., 2014, Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Kategori Dosis Berlebih dan Subdosis pada Peresepan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Pasien Dewasa, Skripsi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret, Surakarta, pp. 1–33.
- Drugs.com, 2018, Drug Interaction Checker, Terdapat di: https://www.drugs.com/drug_interactions.html.
- Handayani R.S., Gitawati R. and Muktiningsih S.R., 2006, Eksplorasi Pelayanan Informasi Penyakit Kronik Dan Degeneratif, Majalah Ilmu Kefarmasian, III (1), 38–46.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014, Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis 2014, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2016, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 Penanggulangan Tentang Tuberkulosis, Jakarta.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013, Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Kurnianingsih L., Sudirman I. and Utaminingrum W., 2010, Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pengobatan Tuberkulosis Pada Rawat Jalan Di RSUD Kardinah Kota Tegal Tahun 2009, *Journal Pharmacy, Skripsi*, Volume 07 (03), 50–58.
- Lee L., Hafkin B., Lee I., Hoh J. and Dix R., 1997, Effects of food and sucralfate on a single oral dose of 500 mg of levofloxacin in healthy subjects., *Antimicrob Agents Chemother*, 41 (10), 2196–200.
- Mafukidzea A.T., Calnana M. and Furin J., 2016, Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 2, 5–11.
- Medscape.com, 2018, Drug Interaction Checker, Terdapat di: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
- Pandiangan C.P.P., Carolia N., Suwandi J.F. and Tarigan A., 2017, Hubungan Drug Related Problems (DRPs) Kategori Dosis Obat Anti Hipertensi dengan Kondisi Tekanan Darah di Poliklinik Rawat Jalan Penyakit Dalam RSUD Jendral Ahmad Yani Metro 2014 Correlation Drug Related Problems (DRPs) Dosage Category of Anti-Hyperte, *Artikel Penelitian*, 4, 293–300.
- Rahmawati Y. and Mutmainah N., 2017, Kajian Penggunaan Obat Antituberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dewasa Di Rumah Sakit Umum Daerah Pandan Arang Boyolali Tahun 2016, *Naskah Publikasi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- ReyPineda G D., 2014, Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Tuberculosis, *Mycobacterial Diseases*, 04 (02), 2–7. Terdapat di: <https://www.omicsonline.org/open-access/type-diabetes-mellitus-as-a-risk-factor-for-tuberculosis-2161-1068.1000144.php?aid=23810>.
- Saraya A., Yokokura M., Gono T. and Seino S., 2004, Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and β -cell ATP-sensitive K + channels, *European Journal of Pharmacology*, 497 (1), 111–117.
- Suparyatmo, AS R., Harsini and Sukma, 2014, Kalium di Multi Drug Resistance Tuberkulosis dengan Pengobatan Kanamisin, *Indonesia Journal Of Clinical Pathology and Medical Laboratoty*, 21 (1), 16–19. Terdapat di: <file:///C:/Users/USER/Downloads/1009-1744-1-SM.pdf>.
- Susanto M., Harsini and Reviono, 2013, Relationsip between Kanamycin Injection Treatment and Evaluation of Hearing Loss in MDR-TB Patients in Dr.Moewardi Hospital, Department of Pulmonology and Respiratory Medicine; Faculty of Medicine Sebelas Maret University Surakarta, Surakarta.
- Tricahyono G. and Mutmainah N., 2014, Evaluasi Ketepatan Terapi Terhadap Keberhasilan Terapi Pada Pasien Tuberkulosis Di Balai Besar Keshatan Paru Masyarakat Surakarta Bulan Januari-Juni Tahun 2013, *Naskah Publikasi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Untari S.D. and Asmini P., 2018, Evalusi Rasionalitas Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Rawat Inap TB MDR (Tubercuosis Multi Drug Resistance) Dewasa Di RSUD Dr .

Moewardi Surakarta Tahun 2016, Naskah Publikasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, 1–18.

Wongkar M.C.P. and Ongkowijaya J., 2016, Gambaran kadar asam urat pada penderita tuberkulosis paru yang menerima terapi obat anti tuberkulosis di RSUP Prof . Dr . R . D . Kandou Manado periode Juli 2014 – Juni 2015 Irwanto Kondo Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Mana, Jurnal e-clinic (eCI), 4, 344–348.

Wulandari D.R. and Sugiri Y.J., 2013, Diabetes Melitus dan Permasalahannya pada Infeksi Tuberkulosis, , 33 (2), 126–134.

World Health Organization, 2010, Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response, WHO Library Cataloguing-in- Publication Data. WHO/HTM/TB/2010.3, Prancis.

World Health Organization, 2016, Tuberculosis Multi Drug Resistant Indonesia Update 2016, Terdapat di : <http://www.searo.who.int/indonesia/topics/tb/indTBmdr2016/en/> [Diakses pada 12 Oktober 2017]

World Health Organization. 2016, Tuberculosis control in the South-East Asia Region: Annual report 2016, New Delhi: WHO Library Cataloguing-in-Publication data.